



**Universidad  
Zaragoza**

Trabajo Fin de Grado

**RM potenciada en difusión en la diferenciación de  
tumores cerebrales primarios de alto grado de metástasis  
solitarias: papel de CDA y FA.**

Diffusion-weighted MRI used to differentiate high-grade  
primary tumors from solitary metastatic lesions in the brain: the  
role of ADC and AF.

Autor:

**Carlos Mayordomo García**

Director:

**Dr. José María Artigas Martín**

Codirector:

**Dr. Miguel Ángel Marín Cárdenas**

Facultad de Medicina, Universidad de Zaragoza

Curso académico 2016-2017

# ÍNDICE

Resumen	1-2
Introducción	3-4
Objetivos	4
Material y métodos	4-10
Resultados	11-14
Discusión	15-16
Conclusiones	17
Debilidades del estudio	17-18
Bibliografía	19-20

## RESUMEN

**OBJETIVO.** Aplicar la RM potenciada en difusión para la diferenciación entre tumores primarios cerebrales de alto grado (TAG) y metástasis solitarias cerebrales (MS).

**MATERIAL Y MÉTODOS.** Se revisaron retrospectivamente pruebas de RM de 42 pacientes, 28 con histopatología de TAG y 14 con MS. Se realizaron mediciones de CDA (*coeficiente de difusión aparente*) y FA (*fracción de anisotropía*) sobre la sustancia blanca peritumoral a 3 distancias distintas del borde tumoral con realce de contraste: directamente adyacente a éste (ROI-c), a 1 cm (ROI-m) y a 2 cm de distancia (ROI-l). Todo ello se hizo utilizando mapas paramétricos de CDA y de FA para realizar las 3 mediciones en dos direcciones diferentes: una hacia haces de sustancia blanca muy organizados, determinados por una alta FA, y otra hacia sustancia blanca menos organizada, con baja FA. Se compararon los diferentes valores medios de CDA normalizados y de FA para establecer diferencias entre ambos tipos de tumores.

**RESULTADOS.** Se encontraron diferencias entre TAG y MS en dirección a sustancia blanca muy organizada (alta FA) a 1 cm del tumor (ROI-m), aunque no significativas estadísticamente ( $p = 0,085$ ); y en dirección a sustancia blanca menos organizada (baja FA) también en el ROI intermedio, a 1 cm del tumor (TAG-1m y MET-1m), pero tampoco estadísticamente significativa ( $p = 0,174$ ).

**CONCLUSIONES.** A la hora de encontrar diferencias en el valor medio de CDA peritumoral entre TAG y MS la mejor localización para hacer las mediciones es a 1 cm de la pared tumoral con realce con contraste (ROI-m), especialmente si las mediciones se realizan en dirección a haces de sustancia blanca muy organizada con alta FA. La estructura tridimensional de la sustancia blanca peritumoral y su nivel de compactación podría tener también un papel relevante a la hora de encontrar diferencias entre los dos tipos de tumores.

**PALABRAS CLAVE:** *glioblastoma, difusión por resonancia magnética, CDA, FA, tumor, cerebral.*

## ABSTRACT

**OBJECTIVE.** To explore the use of diffusion-weighted MRI to differentiate high grade primary brain tumors (HGBT) from solitary brain metastases (SM).

**MATERIALS & METHODS.** MRI scans from 42 patients were retrospectively reviewed, 28 with pathology showing HGBT and 14 showing SM. ADC (*apparent diffusion coefficient*) and AF (*anisotropy fraction*) were measured in peritumoral white matter at 3 different distances from the enhancing tumor: directly next to it (ROI-c), 1-cm away from the edge (ROI-m) and 2-cm away from the edge (ROI-l). All this was done using parametric maps for ADC and AF. Each of these 3 measurements was performed in two different directions: one towards very organized sheaths of white matter, determined by a high AF, and another one towards less organized white matter, with low AF. Mean values of normalized ADC and AF were compared in order to search for differences between these two tumor types.

**RESULTS.** Differences between HGBT and SM in the direction of very organized white matter (high AF) were found at ROI-m (1 cm away from the enhancing tumor), although they were not statistically significant ( $p = 0,085$ ). Differences were also found at ROI-m in the direction towards less organized white matter (low AF) but they were not statistically significant either ( $p = 0,174$ ).

**CONCLUSION.** ROI-m, 1 cm away from the enhancing tumor is the best region to find mean CDA differences between HGBT, especially towards white matter with high AF. Tridimensional structure of the peritumoral white matter and its compaction level could have a relevant role when searching for differences between these two tumor types.

**KEY WORDS:** *glioblastoma, magnetic resonance, diffusion, tensor, ADC, AF, brain tumor.*

## **INTRODUCCIÓN**

Las metástasis cerebrales y los gliomas de alto grado (astrocitomas anaplásicos, glioblastomas y gliosarcomas) son los tumores cerebrales más frecuentes en el adulto, constituyendo de forma conjunta aproximadamente un 70 % de las neoplasias intracraneales parenquimatosas [1]–[3]. Con frecuencia, ambas entidades pueden diferenciarse por la historia clínica, la multicentricidad de lesiones cerebrales o la presencia de focos tumorales en otras partes del cuerpo. Los tumores primarios de alto grado (TAG) generalmente se manifiestan como lesiones solitarias y las metástasis suelen ser múltiples, pero no de forma invariable. Cuando la metástasis es única aparecen dificultades para diferenciarla de un TAG, pues las manifestaciones clínicas, las características morfológicas y el comportamiento en las diferentes secuencias de RM convencionales (intensidad de señal y nivel de realce con contraste paramagnético) pueden ser similares [3]–[6]. En los casos donde hay una única lesión tumoral cerebral, resulta difícil diferenciar un TAG de una metástasis solitaria (MS), incluso cuando es conocida la presencia de un tumor primario extracerebral en el paciente. Por esta razón al diagnóstico definitivo sólo se puede llegar mediante una biopsia del tumor y su estudio histopatológico [3], [7], [8].

Por otro lado, estadificación, estrategias terapéuticas y planificación quirúrgica son muy diferentes para ambos tipos de tumores. Mientras que en pacientes con TAG la resección quirúrgica completa seguida posteriormente de radioterapia y quimioterapia mejora la supervivencia (con algunos pacientes libres de enfermedad a largo plazo), en el caso de MS la situación del paciente y la presencia o no de metástasis fuera del SNC son determinantes para el pronóstico y para elegir un abordaje terapéutico más o menos agresivo. Además, el estado general del paciente o la localización de la lesión (en un área elocuente) pueden contraindicar la realización de una biopsia, si ésta implica un mayor riesgo que beneficio [2], [3], [9].

Ambas patologías suelen presentar un extenso edema periférico (reflejado como un área hiperintenso en T2), que al estudio anatomopatológico muestra características diferentes. Mientras en las MS se trata de edema puramente vasogénico, en los TAG se debe a edema vasogénico más infiltración de células tumorales en la sustancia blanca peritumoral [3], [6], [10]–[14].

El edema vasogénico aparece a consecuencia de la alteración de la barrera hematoencefálica y de la formación de neocapilares que permiten la salida de proteínas

endovasculares al espacio intersticial, con aumento de la presión osmótica (oncótica) y por ello, de la cantidad de agua extracelular.

Numerosos estudios han buscado demostrar estas diferencias utilizando técnicas avanzadas de RM, como la espectroscopía (ERM), la perfusión y la difusión a través de tensor de difusión con tractografía (ITD) y coeficiente de difusión aparente (CDA), pues las técnicas de RM convencionales no consiguen identificar la invasión microscópica de la sustancia blanca adyacente. Los resultados han sido dispares [2], [3], [5], [8], [11], [15]–[18].

## **OBJETIVO**

El objetivo de este estudio es valorar la capacidad de la RM potenciada en difusión para diferenciar TAG y MS. Para ello se midieron el CDA (*coeficiente de difusión aparente*) y la FA (*fracción de anisotropía*) en diferentes puntos de la periferia tumoral.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **1. Pacientes**

Se evaluaron retrospectivamente resonancias magnéticas de pacientes con diagnóstico histopatológico de glioma de alto grado y metástasis cerebral, entre abril de 2014 y marzo de 2017 en nuestra institución (HU Miguel Servet, Zaragoza) incluidas en la base de datos del hospital. Las RM fueron llevadas a cabo de forma previa a la realización de la biopsia o resección quirúrgica del tumor.

#### **1.1. Criterios de inclusión de los pacientes en el estudio:**

- Sospecha de lesión tumoral cerebral única.
- Diagnóstico anatomopatológico de TAG o metástasis cerebral, salvo cuando la biopsia supusiera mayor riesgo que beneficio, lo cual ocurrió en 2 pacientes.
- Pruebas de RM preoperatorias realizadas en T1 con contraste, T2-FLAIR y con tensor de difusión (ITD) para medir fracción de anisotropía (FA) y

coeficiente de difusión aparente (CDA) entre abril de 2014 y marzo de 2017.

#### 1.2. Criterios de exclusión de pacientes del estudio:

- Pacientes sin biopsia ni confirmación histopatológica del tumor cerebral, excepto en los 2 casos comentados.
- Pacientes sin diagnóstico de metástasis cerebral única o de tumor primario de alto grado (considerándose como TAG aquellos que, según la escala de la OMS, fueran de grado III y IV).
- Pacientes sometidos a cirugía cerebral o radioterapia previas a la realización de las pruebas de imagen.
- Tumores con zonas amplias de necrosis o restos hemáticos en los lugares del cerebro de medición de los diferentes parámetros de estudio.
- Lesiones tumorales pequeñas de menos de 15 mm de diámetro.
- Lesiones tumorales muy próximas a la corteza cerebral.
- ACV previo u otros artefactos que dificultaran el análisis de las pruebas de imagen.

## **2. Resonancia magnética y posprocesado de las imágenes**

Los estudios de RM fueron realizados en el Servicio de Radiología del HU Miguel Servet con el equipo Sigma® Horizon de 1,5 T (GE Healthcare, Milwaukee, Wisconsin, EEUU).

#### 2.1 Secuencias de RM utilizadas:

- Planos axiales 3D SPGR T1 con contraste intravenoso. Ángulo de inclinación de 15°, TR de 12,5 ms, TE de 4,2 ms. Corte de 1,6 mm sin espacios. Sobre un área anatómica de 24 x 18 cm y matriz de reconstrucción de 256 x 192.
- Planos axiales FSE T2 FLAIR. Con TR de 9000 ms, TE de 125 ms y TI de 2250 ms. Cortes de 5.2 mm con 1 mm de separación. Sobre un área anatómica de 23 x 23 cm y matriz de reconstrucción de 256 x 224.

- Planos axiales FSE ITD. Con TR de 8200 ms, TE de 93,7 ms y factor b de 1000. Cortes de 5 mm sin espacios. Sobre un área anatómica de 28 x 28 cm y matriz de reconstrucción de 128 x 128. El número de direcciones fue de 25.

## 2.2 Planos de corte.

Los planos de corte elegidos para el posprocesado de ITD fueron aquellos con mayor perpendicularidad a la pared tumoral y en los que tuvieran, en la proximidad de la lesión tumoral (justo fuera de la zona de realce), una mayor fracción de anisotropía (FA) a criterio de un neurorradiólogo experto (Dr. Miguel Ángel Marín Cárdenas, del servicio de Radiología del HUMS, Zaragoza).

## 2.3 Parámetros de estudio y ubicación de ROIs (*regions of interest*).

Los parámetros de estudio fueron el coeficiente de difusión aparente (CDA) y la fracción de anisotropía (FA). Se realizaron 13 mediciones diferentes en cada caso-paciente en 7 zonas de interés o ROIs, seleccionado su posición en el mapa paramétrico de color que representa la FA. Para ello se compara la información paramétrica con las imágenes T2 y T1 con contraste. Los ROIs colocados fueron: (Fig. 1 y 2).

- Uno en la sustancia blanca contralateral al tumor con apariencia de normalidad, tomada como valor de referencia para la normalización del resto de valores de CDA (se mide la desviación de los valores obtenidos en el resto de ROIs respecto a éste).
- Tres ROIs colocados en dirección hacia un haz de sustancia blanca con FA elevada (sustancia blanca muy organizada). El primero en la zona directamente adyacente a la pared tumoral con realce de contraste, sin incluirla (TAG-1c en los tumores primarios de alto grado y MET-1c en las lesiones metastásicas solitarias). El segundo a 1 cm de la pared tumoral (TAG-1m y MET-1m). El tercero a unos 2 cm de distancia del tumor donde la FA fuera mayor, identificada en rojo en el mapa de color (TAG-1l y MET-1l). En cada uno se registraron el CDA y la FA, obteniéndose así 6 mediciones.
- Tres ROIs en dirección hacia la sustancia blanca con valores de FA bajos, de color azul y verde en el mapa paramétrico. Se colocan en la misma disposición



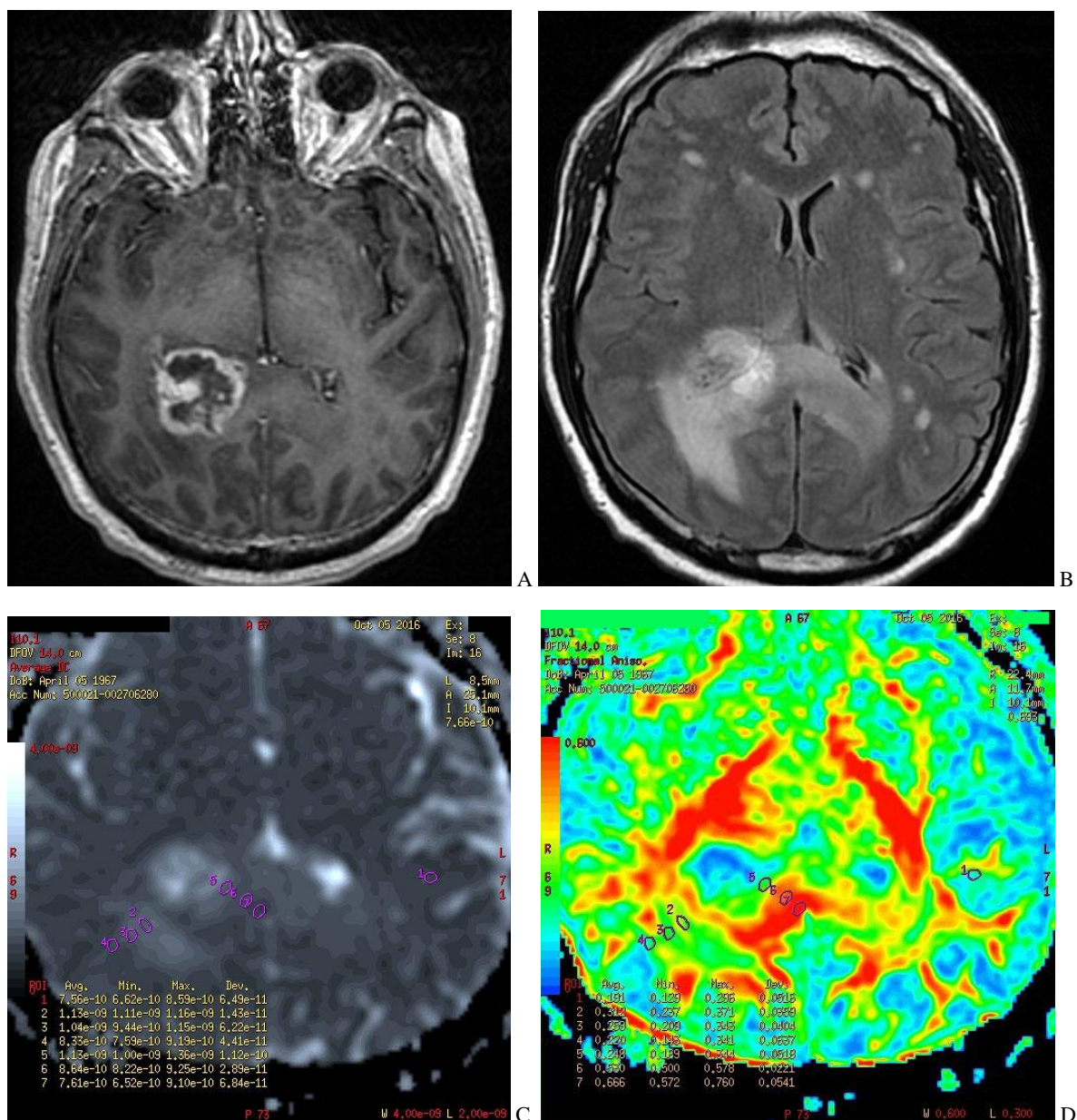
que en el caso anterior; uno adyacente a la pared tumoral (TAG-2c y MET-2c), otro a 1 cm de distancia (TAG-2m y MET-2m) y el tercero a 2 cm de distancia (TAG-2l y MET-2l). Así se recogen otras 6 mediciones de CDA y FA.

El tamaño de los ROIs: oscila entre 6 y 20 píxeles sin que contenga zona de pared tumoral que se realce con contraste, y tiene un espesor de corte en plano axial de 5 mm.

Las mediciones fueron realizadas por un investigador con 17 años de experiencia en neurorradiología (Dr. Miguel Ángel Marín Cárdenas), que desconocía el diagnóstico anatomopatológico (ciego simple). Para medir los valores de CDA a partir de imágenes potenciadas en tensor de difusión (ITD) se procesaron de cada paciente mapas de FA e imágenes en T2 y T1 con contraste.

Se consideró edema peritumoral como la zona inmediatamente adyacente a la porción que se realza con contraste del tumor (más periférico), con alta intensidad de señal en imágenes en T2 y sin realce en imágenes en T1 con contraste. En la elección de los ROI se combinaron los mapas paramétricos de FA y de CDA con la imagen en T2 para elegir las zonas de edema peritumoral y sustancia blanca más o menos organizada y sin artefactos ni surcos interpuestos en la expansión del edema.

Todas las mediciones de CDA y FA fueron realizadas mediante la herramienta de posprocesado Functool 4.5.1 (GE Medical Systems).



**Fig. 1.** Paciente con diagnóstico anatomopatológico de Glioblastoma Multiforme (TAG).

Secuencias de RM utilizadas y ejemplo de mediciones sobre los mapas paramétricos de CDA y FA en plano axial:

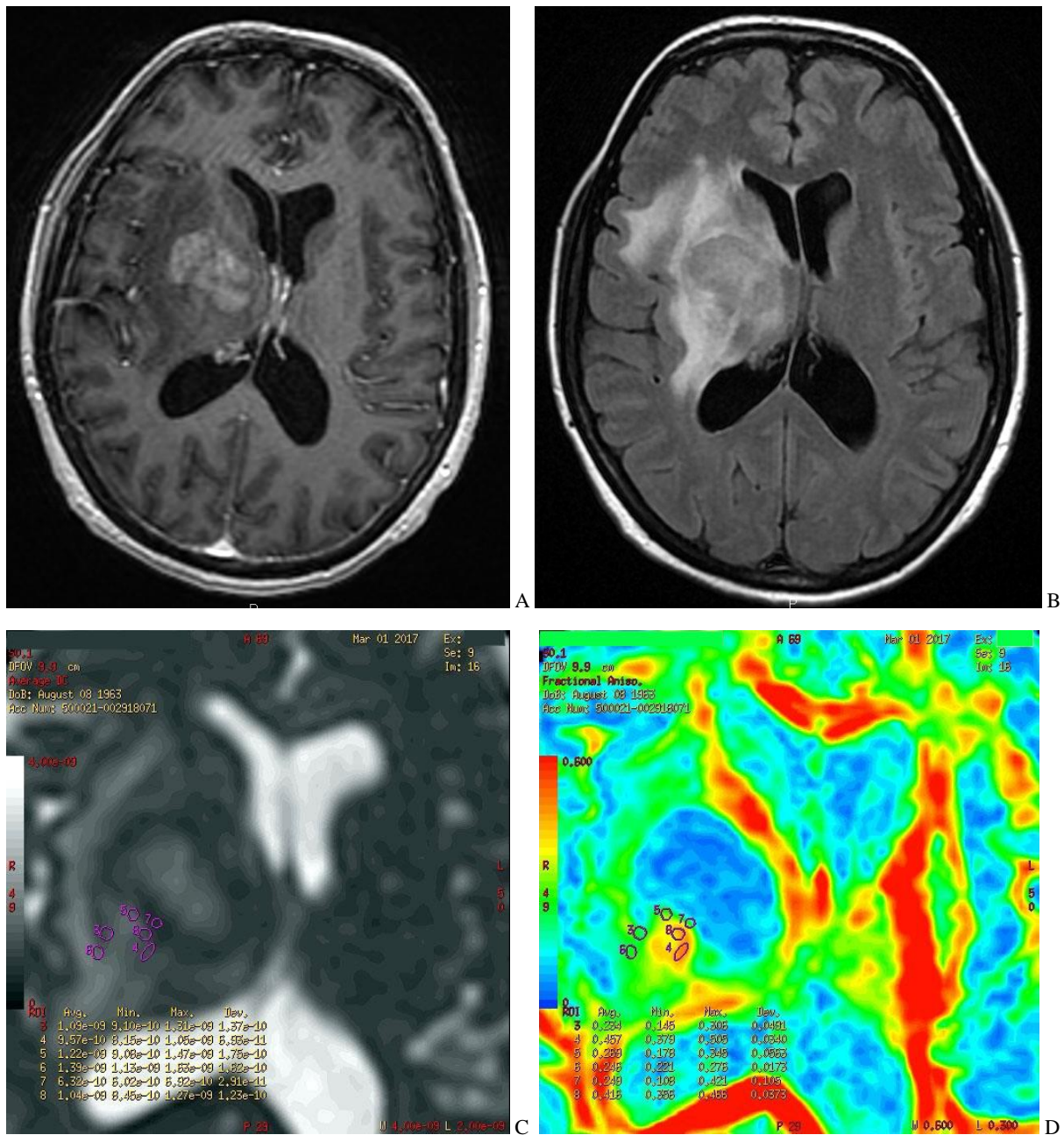
- T1 con contraste, muestra una masa tumoral en la región temporo-occipital derecha, con anillo de realce de contraste y necrosis central.
- T2-FLAIR, permite apreciar un extenso edema peritumoral.
- Mapa paramétrico de CDA representado en escala de grises.
- Mapa paramétrico de FA. Muestra en color rojo haces de sustancia blanca con alto valor de FA (alto nivel de organización), y de color verde-azul haces de sustancia blanca con baja FA.

En las imágenes C y D vemos dónde se colocan los 7 ROIs de medición en cada caso-paciente:

Uno en cerebro contralateral aparentemente normal al tumor, tomado como referencia.

Tres en dirección a una zona con alta FA (rojo). ROI-c adyacente al anillo con realce de contraste tumoral, ROI-m a 1 cm en sentido distal y ROI-l a 2 cm.

Otros tres colocados de igual manera, pero en dirección sustancia blanca con baja FA (verde-azul).



**Fig. 2.** Paciente con metástasis solitaria en ganglios de la base del hemisferio cerebral derecho. Mismas secuencias de RM y mapas paramétricos que en la Fig. 1.

- A. T1 con contraste. Muestra una masa que realza con contraste y un extenso edema peritumoral hipocaptante.
- B. T2-FLAIR. Permite una mejor delimitación del edema peritumoral, pero no de los límites de la pared tumoral.
- C. Mapa paramétrico de CDA.
- D. Mapa paramétrico de FA.

### **3. Análisis estadístico**

Los datos se analizaron con los programas Excel® y SPSS®. Se utilizaron las medias y el rango intercuartílico (IQR) como medidas de distribución y tendencia central. Para representación gráfica de los resultados también se calculó la mediana. Se usó la prueba  $\chi^2$  de Pearson para establecer diferencias entre las variables dicotómicas (como el sexo), y el test de la  $t$  de Student para variables continuas (como la edad, el CDA y la FA). También se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar la distribución normal de las dos poblaciones estudiadas en cuanto a la edad, y la prueba de Levene para la igualdad de varianzas de las dos poblaciones en cuanto a edad y sexo.

Se compararon las dos poblaciones en función de su edad, sexo y los valores de CDA de sustancia blanca contralateral aparentemente normal (ROI de referencia) para determinar si existían diferencias, y si éstas eran significativas.

### **4. Otras herramientas utilizadas**

Búsqueda de artículos relacionados con este tema de estudio en la base de datos Pubmed en la hemeroteca de la Universidad de Zaragoza, utilizando las siguientes palabras clave: *glioblastoma, metastasis, diffusion, tensor, ADC, cerebral, tumor*.

Programa Mendeley desktop para insertar citas bibliográficas.

## **RESULTADOS**

### **1. Demografía**

Se realizó un muestreo no probabilístico de casos consecutivos aplicando los criterios de inclusión descritos anteriormente, hasta obtenerse una muestra preliminar de 70 pacientes, que fueron analizados. Se excluyeron 28 pacientes al aplicar los criterios de exclusión: 12 por no tener todas las pruebas de imagen necesarias para el estudio (PACS), 11 por carecer de estudio histopatológico, 2 por ser tumores cerebrales primarios de bajo grado, 2 por haber sido sometidos a cirugía cerebral anteriormente a la obtención de las pruebas de imagen y 2 por necrosis y por otros diagnósticos (micosis fungoide y linfoma B de célula grande). Ningún paciente fue excluido debido a la presencia de lesión tumoral inferior a 15 mm, presencia de restos hemáticos y otros artefactos que impidieran la correcta realización de las mediciones, ACV previo u otras enfermedades de la sustancia blanca.

De esta forma se logró la inclusión muestral calculada final de 42 casos, siendo 28 TAG y 14 MS (de las cuales a 2 sin biopsia tumoral por tratarse de tumores muy avanzados, y suponer la biopsia mayor riesgo que beneficio).

La edad media de los pacientes fue de 58 años (33-85 años), siendo en el grupo de TAG de 57 años y en el grupo de MS de 60. Seguía una distribución normal en ambas poblaciones (Kolmogorov-Smirnov = 0,2), y aunque existe una diferencia de edad de 3 años (IC 95%: -3,8 a 9,8), siendo superior en los casos con MS respecto a los TAG, ésta era no significativa ( $p = 0,383$ ). Tampoco existían diferencias importantes entre la edad media de los diferentes sexos (58,22 en hombres y 57,74 en mujeres), siendo también éstas no significativas ( $p = 0,883$ ).

De los 42 casos totales 23 eran hombres (54,8 %) y 19 mujeres (45,2 %). Dentro del grupo de TAG, de los 28 casos 17 eran hombres (60,7 %) y 11 mujeres (39,3 %), mientras que de los 14 casos con MS 6 eran hombres (42,9 %) y 8 mujeres (57,1 %). Aunque la distribución por sexos era diferente en ambos grupos con un porcentaje de hombres superior en el grupo de TAG que en el de MS, esta diferencia no alcanzó significación estadística, ( $p = 0,273$ ).

También comparamos el valor de CDA de sustancia blanca contralateral para demostrar que ambas poblaciones eran parecidas. Comparamos la media de esta variable en

ambas poblaciones, siendo en el grupo de TAG de 7,775 (7,382-8,167 con IC 95%) y en el grupo de MS de 7,504 (7,223-7,785). Vemos que las diferencias son pequeñas.

Con todo esto podemos afirmar que las dos poblaciones son similares o, al menos, no son diferentes en cuanto a edad, sexo y CDA de cerebro contralateral a la lesión. (Tabla 1).

	Tumores primarios (TAG)	Metástasis solitarias (MS)
Edad promedio (años)	57	61
Sexo ( <i>n</i> y % hombres)	17; 60,7%	6; 42,9%
CDA de referencia en cerebro contralateral al tumor	7,775 (7,382-8,167) IC 95%	7,504 (7,223-7,785) IC 95%

**Tabla 1.** Resultados del análisis de datos demográficos: edad media, sexo (% de hombres) y valor de CDA medio en sustancia blanca normal contralateral al tumor. Valores de CDA reflejados con la siguiente unidad de medición:  $\times 10^{-10}$  m2/s.

## 2. Características histopatológicas de los tumores.

Las características histológicas de los TAG y de las MS se describen en la tabla 2. La estirpe de tumor primario de alto grado más frecuente en nuestra muestra fue el GBM ( $n = 24$ ; 86%), apareciendo en otros casos astrocitomas anaplásicos ( $n = 3$ ; 11%) y gliosarcomas ( $n = 1$ ; 3%). El tumor primario que se asoció con más frecuencia a metástasis cerebral única fue el de pulmón ( $n = 9$ ; 64%), seguido por el de mama ( $n = 3$ ; 22%) y urotelial ( $n = 2$ ; 14%).

Histología de TAG		Histología de MS	
GBM	24 (86%)	Pulmón	9 (64%)
Astrocitoma anaplásico (III)	3 (11%)	Mama	3 (22%)
Gliosarcoma (IV)	1 (3%)	Urotelial	2 (14%)

**Tabla 2.** Porcentajes de estirpes histológicas de TAG y de MS.

### 3. Mediciones de CDA y FA.

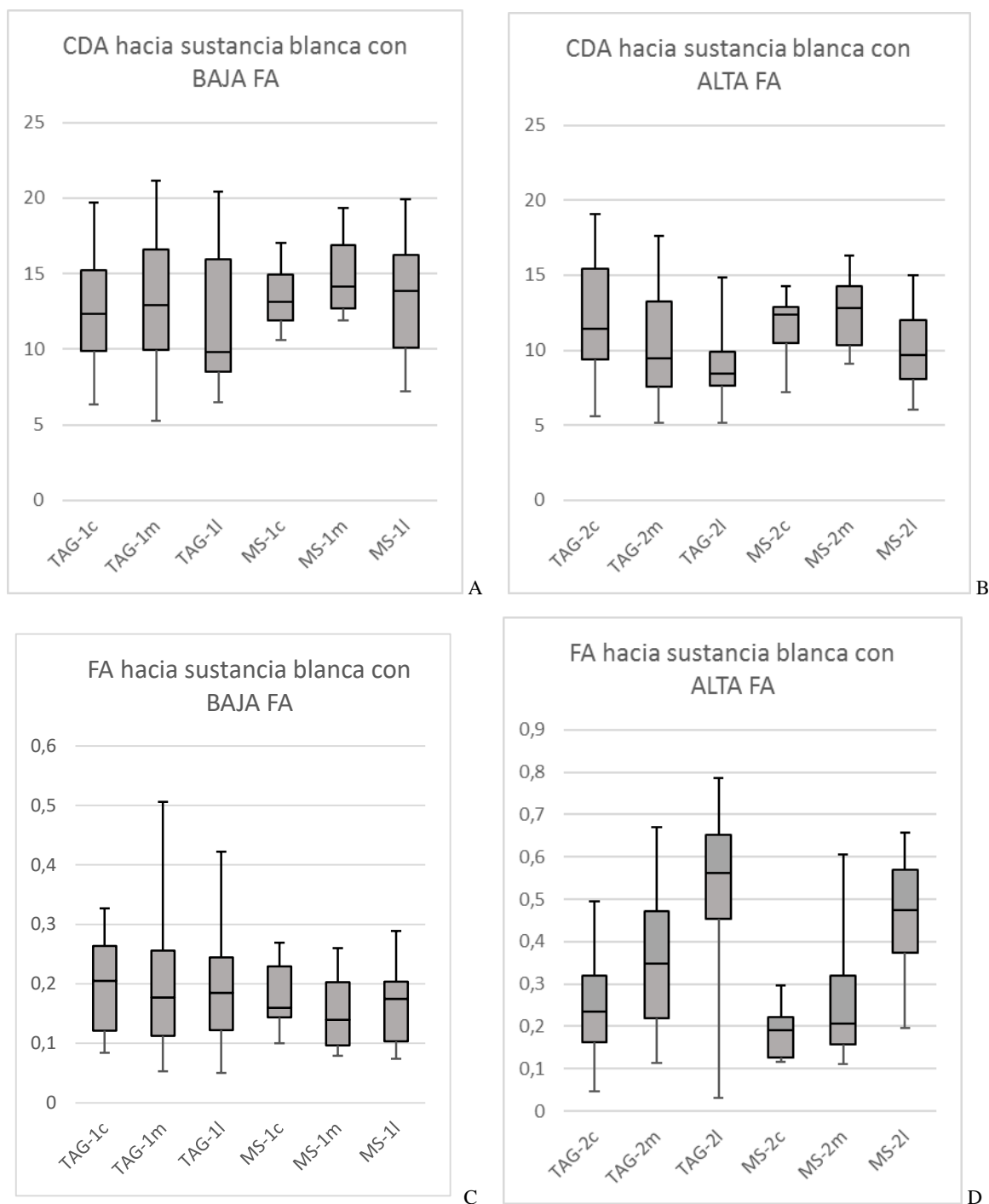
Se han comparado los 2 grupos con CDA medido en dos direcciones: hacia sustancia blanca muy organizada, con alta FA y hacia sustancia blanca menos organizada, con baja FA. Los valores de CDA fueron normalizados tomando como referencia aquél de la sustancia blanca aparentemente normal del cerebro contralateral. Al comparar los valores de CDA normalizados en los diferentes ROIs comentados anteriormente, se encontraron diferencias entre TAG y MS en dirección a sustancia blanca muy organizada (alta FA) a 1 cm del tumor (TAG-2m y MS-2m), aunque no significativa estadísticamente ( $p = 0,085$ ); y en dirección a sustancia blanca menos organizada (baja FA) se encontraron diferencias en los ROIs intermedio y distal (entre TAG-1m y MS-1m y entre TAG-1-l y MS-1l), pero tampoco estadísticamente significativas ( $p = 0,174$  y  $p = 0,260$ ). (Tabla 3 y Fig. 3).

También se compararon los valores de FA en los diferentes ROIs de ambas poblaciones. No se encontraron diferencias entre las mediciones del edema peritumoral en dirección a la sustancia blanca con baja FA. En las mediciones hacia sustancia blanca con alta FA (de color rojo en el mapa paramétrico de FA) sólo se encontraron diferencias entre TAG y MS a 1 cm de la pared tumoral (TAG-2m y MS-2m), aunque no significativas.

		TAG (n = 28)	MS (n = 14)	<i>p</i>
Dirección a sustancia blanca con baja FA (dirección 1)	ROI-c	12,509 +/- 3,426	13,428 +/- 1,766	0,531
	ROI-m	13,108 +/- 4,106	14,828 +/- 2,298	0,174
	ROI-l	11,671 +/- 4,087	13,548 +/- 4,001	0,260
Dirección a sustancia blanca con alta FA (dirección 2)	ROI-c	11,957 +/- 3,471	11,553 +/- 2,201	0,387
	ROI-m	10,608 +/- 3,717	12,473 +/- 2,236	0,085
	ROI-l	8,872 +/- 2,165	10,002 +/- 2,707	0,312

**Tabla 3.** Valores medios de CDA en los diferentes ROIs (*regions of interest*) en dirección a sustancia blanca con baja FA y con alta FA tomados de las poblaciones muestrales: TAG y MS. Se representan los valores medios de CDA con las desviaciones estándar en cada caso, al igual que los errores *p*, calculados mediante el Test de *t* de Student al comparar las dos poblaciones estudiadas. ROI-c se refiere a la medición tomada en la sustancia blanca peritumoral directamente adyacente a la zona con realce con contraste de la pared tumoral, ROI-m a 1 cm de distancia del primero en sentido distal, y ROI-l a 2 cm.





**Fig. 3.** Diagrama de cajas y bigotes (*Box-and-whisker plots*) de valores medios de CDA y FA.

TAG-c y MS-c corresponden a las mediciones realizadas en el ROI-c, TAG-m y TAG-m corresponden a las realizadas en el ROI-m y TAG-l y MS-l a las realizadas en el ROI-l más distal, en función de si pertenecían a una población muestral o a la otra. La dirección de medición tomada hacia sustancia blanca con baja FA se denominó como 1, y la tomada hacia sustancia blanca con alta FA como 2.

La línea horizontal superior de cada caja corresponde al valor del cuartil 3, la inferior al valor del cuartil 1, la línea horizontal central a la mediana, y los extremos de los *whiskers* superior e inferior a los valores máximo y mínimo respectivamente.

A y B representan los valores medios de CDA normalizados de las dos poblaciones en dirección a sustancia blanca con baja y alta FA respectivamente. C y D representan por su parte los valores medios de FA de las dos poblaciones, también en las dos direcciones comentadas.



## **DISCUSIÓN**

Se encontraron diferencias entre el valor medio de CDA entre los TAG y las MS en los ROIs intermedio (ROI-m) y el más lejano al tumor (ROI-l) en dirección a sustancia blanca con baja FA (TAG-1m y MS-1m en el intermedio y TAG-1l y MET-1l en el más distal), aunque no significativas estadísticamente ( $p = 0,174$  y  $p = 0,260$  respectivamente). El valor de CDA era más elevado en el grupo de MS, lo cual podría deberse a que el edema influye de forma más importante que la celularidad en la proximidad del tumor.

En dirección a sustancia blanca con alta FA ocurre algo similar, pero encontrándose las diferencias de valor medio de CDA entre ambos grupos más cerca de la zona con realce con contraste del tumor, en el ROI intermedio (TAG-2m y MS-2m). Esta diferencia tampoco resultó ser estadísticamente significativa ( $p = 0,085$ ), pero podría serlo si aumentáramos el tamaño muestral ( $n$ ), especialmente el número de casos de MS.

Esto demuestra que la influencia que ejerce el edema vasogénico sobre la sustancia blanca peritumoral es mayor que la que ejerce la infiltración celular, presente en los TAG y ausente en las MS [3], [6], [11].

La distancia a la que se colocó el ROI-m respecto a la pared tumoral realizada con contraste (a 1 cm aproximadamente) corresponde al que otros autores denominaron como: *G3* y *M3* en el estudio Wang et al [11], *SBPAlt proximal* en el estudio Miquelini et al [2], *G2* en el estudio Lemercier et al [6] o *ROI con el CDA más bajo* en el estudio Lee et al [3].

También se encontraron diferencias entre el valor medio de CDA del ROI-c más proximal a la pared tumoral y el del ROI-l distal, como en otros autores [2], [3], [6]. Pero además de este gradiente de valor medio de CDA que existe al alejarse del tumor con realce de contraste, que se ha confirmado en este estudio, creemos que la estructura y disposición espacial de la sustancia blanca sobre la que se colocan los ROI para realizar las mediciones también influye de forma importante. Hay diferencias en el valor medio de CDA entre las dos direcciones estudiadas. Los cambios en CDA a medida que nos alejamos del tumor entre TAG y MS ocurren de forma más proximal cuando hacemos las mediciones en dirección a sustancia blanca con alta FA que cuando se hacen hacia sustancia blanca con baja FA en los mapas paramétricos de FA. Mientras que en la primera dirección (hacia alta FA) las diferencias aparecen en el ROI-m, en la otra dirección (hacia baja FA) ocurre tanto en el ROI-l más distal al tumor, como en el ROI-m intermedio. Por eso creemos que la estructura

tridimensional de la sustancia blanca hacia la que crecen los tumores debería ser tomada en cuenta.

En cuanto a las mediciones de FA en los diferentes ROIs, sólo se encontraron diferencias cuando la dirección en la que se hacían las 3 mediciones en sentido distal desde la zona de realce del tumor era hacia sustancia blanca con alta FA.

Los cambios en el CDA entre los 3 ROIs peritumorales, del más proximal al más distal no permiten diferenciar TAG de MS mediante cálculos de índices relativos entre ellos, con la diferencia entre el ROI proximal (ROIc) y la sustancia blanca contralateral, como se realizó en estudio de Miquelini et al [2]. Aunque no ha sido el objetivo del actual trabajo, para comparar los resultados obtenidos por Miquelini et al, se realizaron los mismos índices con el siguiente cálculo:  $\text{ROI-c}/(\text{ROI-c}+\text{ROI-ref})$ , sin encontrar diferencias aparentes, al igual que ellos [2].

No hay valor de corte propio de CDA medio, como sugiere Lemencier et al. Esto se explica por la falta de resultados satisfactorios en las curvas ROC al utilizarlos. Los tumores no crecen de forma homogénea en todas las direcciones. En su expansión influyen variables como el edema peritumoral y la infiltración celular alrededor del tumor, por lo que la medición de CDA a diferentes distancias preestablecidas de la pared del tumor no resultan útiles para discriminar entre TAG y MS. Probablemente la forma en la que varían los valores de CDA es una pendiente o gradiente, que dependerá de la distancia al tumor y del tipo de sustancia blanca en la que se hacen mediciones, según su nivel de edema, infiltración celular y compactación. Consideramos que la FA puede servir como parámetro para este propósito, aunque tal vez no sea el mejor.

En un intento de mejorar la sensibilidad y especificidad para diferenciar las dos poblaciones, se realizó un cálculo matemático combinando los valores medios de CDA en las dos direcciones y la influencia de la FA sobre el CDA con el siguiente estadístico:  $\text{CDA-1m/FA-1m} + \text{CDA-2m/FA-2m}$ . Se pretendían mejorar los resultados obtenidos por los valores independientes, pero no se encontraron diferencias significativas.

## **CONCLUSIONES**

A la hora de encontrar diferencias en el valor medio de CDA peritumoral entre TAG y MS la mejor localización para hacer las mediciones es a 1 cm de la pared tumoral con realce con contraste (ROI-m), especialmente si las mediciones se realizan en dirección a haces de sustancia blanca muy organizada, con alta FA. La sustancia blanca directamente adyacente a la zona realzada con contraste del tumor no es una buena zona para hacer mediciones, y distalmente, a 2 cm de distancia del tumor (ROI-l) hay que escoger con cuidado la localización.

No hay un valor de corte de CDA medio que nos permita diferenciar las dos poblaciones, pues la expansión tumoral no es homogénea o lineal en todas las direcciones y depende de variables como el edema o la infiltración celular. En la forma en la que cambia el CDA a medida que nos alejamos del tumor, probablemente tenga importancia la estructura tridimensional de la sustancia blanca y su nivel de compactación. Para ello es importante saber si se hacen mediciones en dirección a haces de sustancia blanca con alto o bajo nivel de compactación, determinados por una alta o baja FA en el mapa paramétrico.

El presente trabajo plantea la utilidad del desarrollo de nuevas líneas de investigación encaminadas a encontrar herramientas más eficientes y que tengan en cuenta la estructura tridimensional de la sustancia blanca cerebral por medio de perfiles o gradientes de CDA.

## **DEBILIDADES DEL ESTUDIO**

Este estudio tuvo algunas limitaciones. En primer lugar, el tamaño muestral fue reducido, especialmente el número de casos de MS. En segundo lugar, y al igual que en el resto de estudios en los que se utilizan ROIs, la subjetividad entre diferentes facultativos a la hora de posicionar manualmente los ROI podría influir sobre la precisión en las mediciones de CDA. Además, en este estudio, resultó difícil posicionar los ROI en algunos casos, en los que la sustancia blanca con alta FA se encontraba muy próxima a la pared tumoral y por la presencia de sustancia gris junto al edema peritumoral.

Por otro lado, el tamaño del vóxel es todavía grande en comparación con las estructuras que analizamos y la falta de resolución espacial puede causar un efecto promedio que disminuye las diferencias buscadas. Otro punto a considerar es la variabilidad a la hora

de seleccionar el plano de corte más adecuado, ya que éste es axial, y no siempre define correctamente el crecimiento tridimensional de los tumores. Además, la herramienta utilizada para la superposición y combinación de secuencias de RM para colocar los diferentes ROIs de medición (Functool 4.5.1) requiere cierta experiencia en su uso.

## **BIBLIOGRAFÍA**

- [1] Kornienko VN, Pronin IN. Supratentorial tumours. *Diagnostic Neuroradiology* 2009; 30 (9):333-488
- [2] Miquelini LA, Pérez Akly MS, Funes JA, Besada CH. Usefulness of the apparent diffusion coefficient for the evaluation of the white matter to differentiate between glioblastoma and brain metastases. *Radiología* 2015; 58:207-213
- [3] Lee EJ, terBrugge K, Mikulis D, et al. Diagnostic value of peritumoral minimum apparent diffusion coefficient for differentiation of glioblastoma multiforme from solitary metastatic lesions. *AJR* 2011; 196:71–76
- [4] Oh J, Cha S, Aiken AH, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging* 2005; 21:701–708
- [5] Lu S, Ahn D, Johnson G, Cha S. Peritumoral diffusion tensor imaging of high-grade gliomas and metastatic brain tumors. *AJNR* 2003; 24:937–941
- [6] Lemerrier P, Paz Maya S, et al. Gradient of apparent diffusion coefficient values in peritumoral edema helps in differentiation of glioblastoma from solitary metastatic lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 203:163–169
- [7] Tang YM, Ngai S, Stuckey S, et al. The solitary enhancing cerebral lesion: can FLAIR aid the differentiation between glioma and metastasis?. *AJNR* 2006; 27:609–611
- [8] Chiang IC, Kuo YT, Lu CY, et al. Distinction between high-grade gliomas and solitary metastases using peritumoral 3-T magnetic resonance spectroscopy, diffusion, and perfusion imaging. *Neuroradiology* 2004; 46:619–627
- [9] Blanchet L, Krooshof PWT, et al. Discrimination between metastasis and glioblastoma multiforme based on morphometric analysis of MR images. *AJNR* 2011; 32:67–73
- [10] Claes A, Idema AJ, Wesseling P. Diffuse glioma growth: a guerilla war. *Acta Neuropathol* 2007; 114:443–458

- [11] Wang W, Steward CE, Desmond PM. Diffusion tensor imaging in glioblastoma multiforme and brain metastases: the role of p, q, L, and fractional anisotropy. *AJNR* 2009; 30:203–208
- [12] Giese A, Bjerkvig R, Berens ME, Westphal M. Cost of migration: invasion of malignant gliomas and implications for treatment. *J Clin Oncol* 2003; 21:1624–1636
- [13] Stein AM, Demuth T, Mobley D, Berens M, Sander LM. A mathematical model of glioblastoma tumor spheroid invasion in a three-dimensional in vitro experiment. *Biophys J* 2007; 92:356–365
- [14] Halshtok Neiman O, Sadetzki S, Chetrit A, Raskin S, Yaniv G, Hoffmann C. Perfusion weighted imaging of peritumoral edema can aid in the differential diagnosis of glioblastoma multiforme versus brain metastasis. *Isr Med Assoc J* 2013; 15:103–105
- [15] Pavlisa G, Rados M, Pavlisa G, Pavic L, Potocki K, Mayer D. The differences of water diffusion between brain tissue infiltrated by tumor and peritumoral vasogenic edema. *Clin Imaging* 2009; 33:96–101
- [16] Kono K, Inoue Y, Nakayama K, et al. The role of diffusion-weighted imaging in patients with brain tumors. *AJNR* 2001; 22:1081–1088
- [17] Min ZG, Niu C, Rana N, Ji HM, Zhang M. Differentiation of pure vasogenic edema and tumorinfiltrated edema in patients with peritumoral edema by analyzing the relationship of axial and radial diffusivities on 3.0T MRI. *Clin Neurol Neurosurg* 2013; 115:1366–1370
- [18] Provenzale JM, Engelter ST, Petrella JR, Smith JS, MacFall JR. Use of MR exponential diffusionweighted images to eradicate T2 “shine-through” effect. *AJR* 1999; 172:537–539